

⑫ 公表特許公報(A)

平5-508655

⑬ 公表 平成5年(1993)12月2日

⑭ Int. Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	審査請求 未請求	予備審査請求 有	部門(区分)
A 61 K 31/575 7/42 31/585	ADA ABJ	9360-4C 7252-4C 9360-4C※			3(2)

(全 9 頁)

⑮ 発明の名称 ビタミンD前駆体からなる組成物、それらの類似体およびそれらの用途

⑯ 特 願 平3-512629

⑰ 翻訳文提出日 平4(1992)12月18日

⑱ 出 願 平3(1991)6月21日

⑲ 国際出願 PCT/US91/04436

⑳ 国際公開番号 WO91/19479

㉑ 国際公開日 平3(1991)12月26日

優先権主張 ㉒ 1990年6月21日 ㉓ 米国(US) ㉔ 541,812

㉕ 発 明 者 ホリック、マイケル・エフ アメリカ合衆国01776 マサチューセッツ、サドバリー、ビシヨッ
ブ・レーン 31番㉖ 出 願 人 トラスティーズ・オブ・ポスト アメリカ合衆国02115 マサチューセッツ、ボストン、コモンウェ
ン・ユニバーシティー ルス・アベニュー 881番

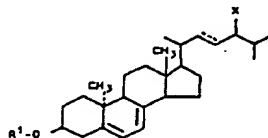
㉗ 代 理 人 弁理士 青山 葆 外1名

㉘ 指 定 国 AT(広域特許), BE(広域特許), CH(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域特許), FR
(広域特許), GB(広域特許), GR(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), SE
(広域特許)

最終頁に続く

請求の範囲

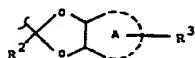
1. 医薬品として許容される組成物および式



の化合物

[式中C-22とC-23の間の結合は1重または2重結合であり、

Xは水素、メチルまたはエチル、

R¹は水素または1残基につき1-20個のグリコシド単位を含む直鎖または分枝鎖グリコシド残基、またはR¹は下式で示されるオルトエステルグリコシド部分である

(式中、Aはグルコフラノシルまたはグルコピラノシル環を示し、

R²は水素、低級(C₁-C₄)アルキル、C₇-C₁₀アラルキルまたはC₁₀-C₁₈アリール、R³は水素または1残基につき1-20個のグリコシド単位を含む直鎖または分枝鎖グリコシド残基)を含む、上記化合物は、上記組成物を個体に投与したときビタミンD₃を供給するに有効な量で存在する組成物。2. 上記の化合物がルミステロール₁である、請求項1記載の組成物。

3. 上記の組成物が、局所的な投与に有効である、請求項1記載の組成物。

4. さらに1種またはそれ以上のサンスクリーン剤を含む、請求項3記載の組成物。

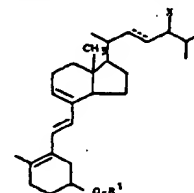
成分。

5. 上記の組成物が、非経口の投与に有効である、請求項1記載の組成物。

6. 上記化合物が0.00001から10重量%の量で存在する、請求項1記載の組成物。

7. 上記化合物が0.0001から0.01重量%の量で存在する、請求項1記載の組成物。

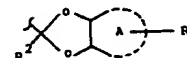
8. 医薬品として許容される組成物および式



の化合物

[式中C-22とC-23の間の結合は1重または2重結合であり、

Xは水素、メチルまたはエチル、

R¹は水素または1残基につき1-20個のグリコシド単位を含む直鎖または分枝鎖グリコシド残基、またはR¹は下式で示されるオルトエステルグリコシド部分である

(式中、Aはグルコフラノシルまたはグルコピラノシル環を示し、

R²は水素、低級(C₁-C₄)アルキル、C₇-C₁₀アラルキルまたはC₁₀-C₁₈アリール、R³は水素または1残基につき1-20個のグリコシド単位を含む直鎖または分枝鎖グリコシド残基)を含む、

特表平5-508655(2)

は分枝鎖グリコシド残基)] であり、

上記化合物は、上記組成物を個体に投与したときビタミンD₃を供給するに有効な量で存在する組成物。

9. 上記化合物がタキステロール₃である、請求項8記載の組成物。

10. 上記の担体が、局所的な投薬に有効である、請求項8記載の組成物。

11. さらに1種またはそれ以上のサンスクリーン剤を含む、請求項10記載の組成物。

12. 上記の担体が、非経口の投薬に有効である、請求項8記載の組成物。

13. 上記化合物が0.00001から10重量%の量で存在する、請求項8記載の組成物。

14. 上記化合物が0.0001から0.01重量%の量で存在する、請求項8記載の組成物。

15. ルミステロールおよびタキステロールが組成物を個体に投与したときビタミンD₃を供給するに有効な量に存在するルミステロールおよびタキステロールおよび医薬として許容される担体を含む組成物。

16. 上記担体が局所的な投薬に有効である、請求項15記載の組成物。

17. 上記の担体が、非経口の投薬に有効である、請求項15記載の組成物。

18. 上記ルミステロールおよびタキステロールが0.00001から10重量%の量で個々に存在する、請求項15記載の組成物。

19. 上記ルミステロールおよびタキステロールが0.001から0.01重量%の量で個々に存在する、請求項15記載の組成物。

20. 請求項1、8および15の何れか1つの医薬組成物を個体に投与し上記個体をUV放射線に露光することを含む個体にビタミンD₃を供給する方法。

21. 上記組成物が局所的方法によって投与される、請求項20記載の方法。

22. 上記組成物がさらに1種またはそれ以上のサンスクリーン剤を含む、請

の化合物

[式中C-22とC-23の間の結合は1重または2重結合であり、

Y'は水素、F、CH₃、CH₂CH₃またはX'、

Uは水素、-OHまたは-O-(C₂-C₄アルキル)-OH、

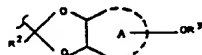
Z'はF、HまたはX'、

Q'はCF₃またはCH₂X'、

Q''はCF₃またはCH₃、

X'は水素、-OHおよびOR'からなる群から選ばれる

R'は水素または1残基につき1-20個のグリコシド単位を含む直鎖または分枝鎖グリコシド残基、またはR'は下式で示されるオルトエステルグリコシド部分である



(式中、Aはグルコフラノシルまたはグルコピラノシル環を示し、

R'は水素、低級アルキルまたはアリールである。ただしアリールは、フェニルまたはクロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、低級C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシで置換されたフェニル、またはナフテルである。

R₂は水素または1残基につき1-20個のグリコシド単位を含む直鎖または分枝鎖グリコシド残基、

WはCH=CH₂またはO、

VはCH₂またはO、

ただしWおよびVの両方がOではない、

"=="はQ'とQ''の間の1重結合またはQ'およびQ''にある水素原子である。)] を含み、

上記化合物は、上記組成物を個体に投与したときビタミンD類似体を供給するに有効な量で存在する組成物。

項21記載の方法。

23. 上記組成物が経脈内手段によって投与される、請求項20記載の方法。

24. 上記UV放射線がプロビタミンDからビタミンDへ変換させるのに不十分な強さおよび波長の日光により供給される、請求項20記載の方法。

25. 上記UV放射線が315nmより上の波長をもつ、請求項24記載の方法。

26. 請求項1、8、15の何れか1種の医薬組成物を個体に投与し、上記個体を低エネルギー紫外線にさらすことを含む、個体のビタミンD欠乏、グルココルチコイド誘発カルシウム吸収減少症、骨粗しょう症、老人性カルシウム減少症、副甲状腺機能減退症、乳癌または七面鳥ウィークレック症によって起るカルシウム障害による骨軟化症治療予防法。

27. 上記組成物が局所的手段によって投与される、請求項26記載の方法。

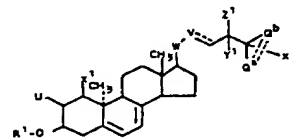
28. 上記組成物がさらに1種またはそれ以上のサンスクリーン剤を含む、請求項27記載の方法。

29. 上記組成物が経脈内手段によって投与される、請求項26記載の方法。

30. 上記UV放射線がプロビタミンDからビタミンDへ変換させるのに不十分な強さおよび波長の日光により供給される、請求項26記載の方法。

31. 上記UV放射線が315nmより上の波長をもつ、請求項30記載の方法。

32. 医薬として許容される担体および式



33. 上記化合物が1アルファ、25-ジヒドロキシルミステロール₃、1アルファ、25-ジヒドロキシルミステロール₃、1アルファ-ヒドロキシルミステロール₃、1アルファ-ヒドロキシルミステロール₃、24、25-ジヒドロキシルミステロール₃、24、25-ジヒドロキシルミステロール₃、1、24-ジヒドロキシルミステロール₃、1、24-ジヒドロキシルミステロール₃および1、24-ジヒドロキシ-25、26-デヒドロルミステロール₃である、請求項32記載の組成物。

34. 上記担体が局所的な投薬に有効である、請求項34記載の組成物。

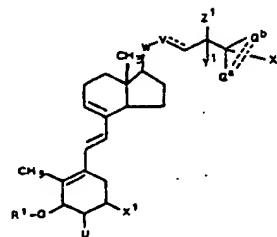
35. さらに1種またはそれ以上のサンスクリーン剤を含む、請求項32記載の組成物。

36. 上記の担体が、非経口の投薬に有効である、請求項32記載の組成物。

37. 上記化合物が0.00001から10重量%の量で存在する、請求項32記載の組成物。

38. 上記化合物が0.0001から0.01重量%の量で存在する、請求項32記載の組成物。

39. 医薬として許容される担体および式



の化合物

特表平5-508655 (3)

[式中C-22とC-23の間の結合は1重または2重結合であり、

Y'は水素、F、CH₃、CH₂CH₃またはX'、

Uは水素、-OHまたは-O- (C₂-C₄アルキル)-OH、

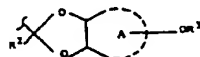
Z'はF、HまたはX'、

Q'はCF₃またはCH₃X'、

Q'はCF₃またはCH₃、

X'は水素、-OHおよびOR'からなる群から選ばれる

R'は水素または1残基につき1-20個のグリコシド単位を含む直鎖または分枝鎖グリコシド残基、またはR'は式(III)で示されるオルトエステルグリコシド部分である



(式中、Aはグルコピラノシルまたはグルコピラノシル環を示し、

R'は水素、低級アルキル、アラルキルまたはアリールである。ただしアリールは、フェニルまたはクロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、低級C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシで置換されたフェニル、またはナフチルである。

R₂は水素または1残基につき1-20個のグリコシド単位を含む直鎖または分枝鎖グリコシド残基、

WはCH=CH₂またはO、

VはCH₃またはO、

ただしWおよびVの両方がOではない、

"=="はQ'とQ'の間の1重結合またはQ'およびQ'にある水素原子である。)〕を含む、

上記化合物は、上記組成物を飼料に投与したときビタミンD類似体を供給するに有効な量で存在する組成物。

51. 上記UV放射線が315nmより上の波長をもつ、請求項46記載の方法。

52. 請求項32または39の医薬組成物を飼料に投与し上記飼料を紫外線にさらすことを含む、褥瘡または糖尿病性足潰瘍、潰瘍性角膜炎、乾せん、創傷、阻害性瘢痕形成、グルココルチコイド誘発カルシウム吸収減少症、骨粗しょう症、老人性カルシウム吸収減少症、副甲状腺機能減退症、乳癌症、七面鳥ウィークレック病の治療または後天性もしくは遺伝性ビタミンD代謝不全による骨形成異常症の治療予防法。

53. 上記組成物が局所的手段によって投与される、請求項52記載の方法。

54. 上記組成物がさらに1種またはそれ以上のサンスクリーン剤を含む、請求項53記載の方法。

55. 上記組成物が経腸内手段によって投与される、請求項52記載の方法。

56. 上記UV放射線が対応するプロビタミンD類似体からビタミンD類似体へ変換させるに不十分な強さおよび波長の日光により供給される、請求項52記載の方法。

57. 上記UV放射線が315nmより上の波長をもつ、請求項56記載の方法。

40. 上記化合物が1アルファ、25-ジヒドロキシタキステロール₁、1アルファ、25-ジヒドロキシタキステロール₂、1アルファ-ヒドロキシタキステロール₁、1アルファ-ヒドロキシタキステロール₂、24、25-ジヒドロキシタキステロール₁、24、25-ジヒドロキシタキステロール₂、1、24-ジヒドロキシタキステロール₁、1、24-ジヒドロキシタキステロール₂、および1、24-ジヒドロキシ-25、26-デヒドロキシタキステロール₁である、請求項39記載の組成物。

41. 上記組成物が局所的手段に有効である、請求項39記載の組成物。

42. さらに1種またはそれ以上のサンスクリーン剤を含む、請求項41記載の組成物。

43. 上記の組成物が、非経口の投与に有効である、請求項39記載の組成物。

44. 上記化合物が0.00001から10重量%の量で存在する、請求項39記載の組成物。

45. 上記化合物が0.0001から0.01重量%の量で存在する、請求項39記載の組成物。

46. 請求項32または39の組成物を飼料に投与し上記飼料をUV放射線に露光することを含む飼料にビタミンD類似体を供給する方法。

47. 上記組成物が局所的手段によって投与される、請求項46記載の方法。

48. 上記組成物がさらに1種またはそれ以上のサンスクリーン剤を含む、請求項47記載の方法。

49. 上記組成物が経腸内手段によって投与される、請求項46記載の方法。

50. 上記UV放射線がプロビタミンD類似体からビタミンD類似体へ変換させるのに不十分な強さおよび波長の日光により供給される、請求項46記載の方法。

明 細 書

ビタミンD前駆体からなる組成物、それらの類似体およびそれらの用途

発明の分野

本発明は化粧品および医薬化学の分野にある。特に、本発明は年中を通してビタミンD、それらの誘導体および類似体を提供する局所的組成物に関する。別の態様では、本発明はプレビタミンD、それらの誘導体および類似体を産生する方法に関する。本発明の局所的組成物は、高緯度および高緯度の使用者に、冬および年中の朝夕に低エネルギー日光に暴露するときでさえ、皮膚中および上でプレビタミンD、それらの誘導体および類似体を産生させる。本方法は、低レベルの紫外線に暴露する場合にそれぞれプレビタミンD、それらの誘導体および類似体に光異性化するタキステロールおよびルミステロール、それらの誘導体および類似体を使用する。

発明の背景

ビタミンD₃は、コレステロールの直接的生物学的な前駆体であるプロビタミンD₃(7-デヒドロコレステロール)の誘導体である。適当に日光に暴露するときには食物補足剤は通常必要ではない。ホリック等、ブラウンバルド等、ハリソンズ・プリンシプルス・オブ・インターナル・メディシン、第11版、マックグロウ-ヒル、第1857-69頁(1987年)。しかしながら、全ての個体が特に冬において適当なレベルの日光に暴露されるわけではない。

皮膚を日光または人工的な紫外線(UV)放射に暴露する場合、UV放射が表皮に透過し、様々な生化学的反応を起こす。プロビタミンD₃からビタミンD₃への変換がこれらの反応に含まれる。波長290-315nmを有する電磁エネルギーがプロビタミンD₃により吸収され、プレビタミンD₃へのそのフラグメンテーションが生じる。プレビタミンD₃は生物学的に不活性であるが、それは熱に不安定で自然に温度依存性経路を経て熱に安定なビタミンD₃を形成する。生合成後、ビタミンD₃は表皮からビタミンD結合蛋白を経て循環中へ転移する。ホリック

特表平5-508655 (4)

ク等、サイエンス、第211巻、第590-593頁(1981年)、ホリック等、ブラウンバルド等、ハリソンズ・プリンシプルス・オブ・インターナル・メディシン、第11版、マックグロウ・ヒル、第1857-69頁(1987年)。

ビタミンD₃の皮膚合成に影響するとしばしば考えられる因子は、年齢、標高、地理的位置、日時および日光を暴露する領域を含む。ほとんどのこれらの因子の共通点は、プロビタミンD₃からビタミンD₃に変換するのに必要である290-315 nmのエネルギーを有する紫外線の必要量の入手可能性である。マクロリン等、サイエンス、第216巻、第1001-1003頁(1982年)。

皮膚およびプレビタミンD₃、それからビタミンD₃へのその光誘導変換におけるビタミンD前駆体の利用能は、ビタミンD₃の有効な生理学的源およびその補充機構である。しかしながら、高緯度の冬の間では、日光はヒトの皮膚のプロビタミンD₃(7-デヒドロコレステロール)からプレビタミンD₃へ変換するための十分に高いレベルの紫外線を含まない(ウェップ、クリンおよびホリック、ジャーナル・オブ・エンドクリノロジー・メタボリズム、第67巻、第373-378頁(1988年))。結果として、これらの緯度の国々は、日光をあびる時でさえ各自の皮膚でビタミンD₃をつくることができない。適当な紫外線の暴露の欠乏は、重度のビタミンD欠乏症、同時に低カリウム血症を伴う血液カルシウム調節の損傷および骨カルシウム不足の可能性を高める。

皮膚のビタミンD前駆体およびプレビタミンD₃、それからビタミンD₃へのその光誘導変換の可能性は、ビタミンD₃の有効な生理学的源およびその補充機構である。以前、プレビタミンD₃を産生する唯一の方法はプロビタミンD₃を変換することであると思われていた。この変換は日光または290-315 nm領域の人工的UV光が必要である。それ故、入手できる光エネルギーがこの範囲以下(316 nmより大きい波長)の領域では、変換が顕著な程度まで生じない。コバヤシ等、ジャーナル・オブ・ニュートリアル・サイエンス・ビタミンロジー、第19

2年)は、狭域バンド放射線または模擬太陽放射線に暴露した後のヒトの皮膚および有機溶媒中でプロビタミンD₃からプレビタミンD₃への合成を記載している。ヒトの皮膚またはプロビタミンD₃を含む有機溶媒を295 nmの放射線に暴露した場合、プロビタミンD₃の65%以上がプレビタミンD₃に変換した。さらに、著者は、プレビタミンD₃の産生のための最適波長は295 nm-300 nmであることを記載している。

ドーベン等、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、第104巻、第5780-5781頁(1982年)、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、第104巻、第355-356頁(1982年)ではプロビタミンD₃の光化学上の波長効果およびプレビタミンD₃の産生上の波長効果を記載している。著者は、プロビタミンD₃が254 nmの領域で光に暴露する場合、様々な光学生成物に変換され、主要部分は約75%のタキステロールであることを発見した。その後この混合物は300 nmの光、広域バンドの350 nmの光または355 nmの光のいずれかに暴露して、プレビタミンD₃が増加した。ドーベン等は、プロビタミンD₃が最初に254 nmの光で0℃放射してプロビタミンD₃、プレビタミンD₃、タキステロールおよびルミステロールを得、その後混合物は350 nmの光で(0℃)放射する場合、最大83%のプレビタミンD₃を産生することを断定した。

マラテスタ等、ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ、第103巻、第6781-6783頁(1981年)は、プロビタミンD₃から産生した光物質の相対量に対する種々のUV波長の効果を記載している。

ホリック等は、プレビタミンD₃からルミステロールおよびタキステロールへの光化学的変換が、単一で長時間の日光暴露後のビタミンD₃中毒を防止する主要な因子であることを記載している。ホリック等、サイエンス、第211巻、第590-592頁(1981年)。この発見の直接的推論は、ルミステロールおよびタキステロールが表皮細胞の自然代謝の間に皮膚からはがれると考えられる2種の生物学的不活性物質であることである。

巻、第123頁(1973年)。

UV光線療法と組み合わせた皮膚に対するプロビタミンD化合物の水酸化代謝物質の局所的適用は、ビタミンD代謝障害をわずらう患者にビタミンD代謝物質を継続投与する1つの方法であることが報告されている(ホリック、エム、トランスアクションズ・オブ・ジ・アソシエーション・オブ・アメリカン・フィジシャンズ、第42巻、第54-63頁(1979年)、モレキュラー・エンドクリノロジー、マッキングタイヤーおよびシェルク著、エルセビア/ノース・ホランド・バイオメディカル・プレス、第310-308頁(1979年))。水酸化プロビタミンD₃を適用し紫外線を放射する場合、それらはその後水酸化ビタミンD₃に熱異性化する水酸化プレビタミンD₃に変換する。この研究はホリック等、ニューイングランド・ジャーナル・オブ・メディシン、第301巻、第349-354頁(1980年)およびアメリカ特許第4,310,511号(1982年1月12日)に記載されている。

1. 25-ジヒドロキシビタミンD₃およびその類似体は、増殖性障害である乾癬の処置に有効である有力な抗増殖剤であると示されてきた(デルカ、エイチ、フェデレイション・プロシーディングス(フェデレイション・オブ・アメリカン・ソサイエティ・フォー・イクスペリメンタル・バイオロジー)、第2巻、第224-236頁(1988年)、ホリック、デクルート等、エンドクリノロジー、第2巻、第902-926頁、グルンおよびストラットン、ニューヨーク、ニューヨーク(1988年)、モリモト等、プリティッシュ・ジャーナル・オブ・ダーマトロジー、第115巻、第421-429頁(1986年)、ホリック、アーカイブス・オブ・ダーマトロジー、第125巻、第1692-1697頁(1989年))。

ハンガリー特許第102,939号は、紫外線を放射する場合にビタミンD₃に変換するプロビタミンD₃(例えばエルゴステロール)を含む化粧用クリームを記載している。

マクロリン等、サイエンス、第216巻、第1001-1003頁(1982年)。

プロビタミンD₃(エルゴステロール)は、ビタミンD₃の前駆体である。ビタミンD₃は牛乳のような食物およびマルチビタミン類を強化するのに使用される主要な型のビタミンD₃の1つである。

発明の要約

本発明は、ルミステロールおよびタキステロール、それらの類似体および誘導体を含む局所的製剤がプレビタミンD₃、それらの誘導体および類似体を個体に提供する有効な手段であるという発見に関する。本発明は、ルミステロールおよびタキステロール、それらの類似体または誘導体からそれぞれプレビタミンD₃、それらの類似体または誘導体への低エネルギー光変換を皮膚においてビタミンD₃、それらの類似体または誘導体を産生する方法として利用する。本新規発見は、低日光エネルギーの領域の皮膚を経てビタミンD₃化合物を産生する問題を解決するものである。

特に、本発明は、低エネルギーUV光の存在下で、ビタミンD類似体に変換するルミステロールおよびタキステロール、それらの誘導体および類似体を対象とする。本発明はまた、ルミステロールおよび/またはタキステロール、それらの誘導体または類似体、および医薬的に有効な担体を含む医薬組成物を対象とする。

本発明はまた、本発明の医薬組成物を個体に投与することにより個体にビタミンD₃、それらの類似体または誘導体を産生する方法を対象とする。

本発明はまた、乾癬、創傷の治癒および傷痕形成の抑制を含む皮膚の増殖性障害を本発明の医薬組成物で処置する方法を対象とする。

本発明はまた、足の糖尿病性潰瘍、臥位潰瘍(とこずれ)、尿生殖器潰瘍および潰瘍性角膜炎のような潰瘍を本発明の医薬組成物で処置する方法を対象とする。

図面の簡単な説明

第1図は、プロビタミンD₃からビタミンD₃への光化学的変換およびルミステロールおよびタキステロールの同時性産生を示したものである。C-22とC-2

3間の結合が二重結合で、Xが水素である場合、化合物はD₃族、例えばビタミンD₃に属する。C-22とC-23間の結合が二重結合で、Xがメチルである場合、化合物はD₂族、例えばビタミンD₂に属する。

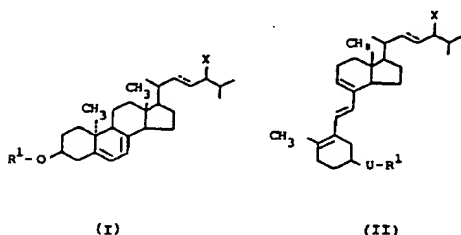
第2図は、プロビタミンD₃の対照溶液(A)および冬のある1日に日光を暴露したプロビタミンD₃の溶液(B)のHPLC図を描写したものである。

第3図は、タキステロールの対照溶液(A)および冬のある1日に日光を暴露したタキステロールの溶液(B)のHPLC図を描写したものである。

第4図は、ルミステロールの対照溶液(A)および冬のある1日に日光を暴露したルミステロールの溶液(B)のHPLC図を描写したものである。

好ましい態様の記載

本発明で利用される活性化合物はタキステロール、ルミステロールおよびそれらの誘導体であり、単独または組み合わせのいずれか一方である。タキステロールおよびルミステロール誘導体は、次の式(I)および(II)、それぞれ、



[式中、C-22とC-23間の結合は単または二重結合であり、

Xは水素、メチルまたはエチル、および

R¹は水素または残基あたり1-20個のグリコシド単位を含む直鎖または分枝鎖グリコシド残基、またはR¹は式(III)

[式中、C-22とC-23間の結合は単または二重結合、

Yは水素、F、CH₃、CH₂CH₃またはX¹、

Uは水素、-OHまたは-O- (C₂-C₄アルキル)-OH、

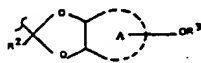
Z¹はF、HまたはX¹、

Q¹はCF₃またはCH₃X¹、

Q²はCF₃またはCH₃、

式中、X¹は水素、OHおよびOR¹を含む基から選択され、

式中、R¹は水素または残基あたり1-20個のグリコシド単位を含む直鎖または分枝鎖グリコシド残基、またはR¹は式(III)



(III)

[式中、Aはグルコフラノシルまたはグルコピラノシル環を表し、

R²は水素、低級C₁-C₄アルキルまたはアリール(アリールはフェニルまたはクロロ、フルオロ、ブロモ、ヨード、低級C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシにより置換されたフェニル、またはナフチルである)および

R³は水素または残基あたり1-20個のグリコシド単位を含む直鎖または分枝鎖グリコシド残基である]

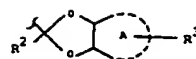
のオルトエステルグリコシド部分であり、

WはCH=CH₂またはO、

VはCH₃またはO(WおよびVは両方ともOではない)、および

「=」はQ¹とQ²間の単結合またはQ¹およびQ²上の水素原子のいずれかである]

を有する。



(III)

[式中、Aはグルコフラノシルまたはグルコピラノシル環を表し、

R²は水素、低級(C₁-C₄)アルキル、C₁-C₄アラルキルまたはC₁-C₁₀アリール、および

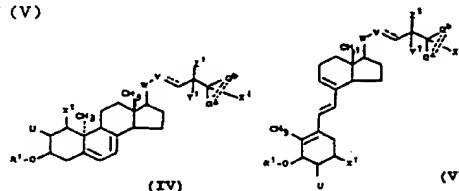
R³は水素または残基あたり1-20個のグリコシド単位を含む直鎖または分枝鎖グリコシド残基である]

のオルトエステルグリコシド部分である]

を有する。

これらの化合物は、生物学的活性ビタミンDの前駆体であるプレビタミンDの光異性体である。タキステロールおよびルミステロールはホリック等、バイオケミストリー、第18巻、第1003-1008頁(1979年)により記載されるような光異性化および単離により製造することができる。対応するグリコシドおよびオルトエステルグリコシド誘導体を製造する類似方法は例えばホリック等、アメリカ特許第4,410,515号および第4,521,410号で教示され、その記載は引用して本明細書に十分に包含される。

本発明のタキステロールおよびルミステロール類似体は、それぞれ次の式(IV)および(V)



これらの化合物は生物学的に活性なビタミンD類似体の前駆体であるプレビタミンD類似体の光異性体である。

特にビタミンD類似体の例は、例えばホリック等、アメリカ特許第4,310,511号(1982年1月12日)、パートリッジ等、アメリカ特許第4,634,692号(1987年)、ヤマダ、日本公開番号第J5 5111-460号、デルカ等、アメリカ特許第4,719,205号(1988年)、ホリック等、アメリカ特許第4,410,515号(1983年)、ホリック等、アメリカ特許第4,521,410号(1985年)、ホリック等、アメリカ特許第4,230,701号、およびシーナ等、アーカイブス・オブ・バイオケミストリー・アンド・バイオフィジックス、第220巻、第90頁(1983年)により教示され、その記載は引用して本明細書に全体を包含させる。対応するグリコシドおよびオルトエステルグリコシドビタミンD類似体の製造方法は、例えばホリック等、アメリカ特許第4,410,515号および第4,521,410号により教示され、その記載は引用して本明細書に十分に包含される。

タキステロールおよびルミステロール類似体は、ホリック等、バイオケミストリー、第18巻、第1003-1008頁(1979年)により記載された方法による不可欠のプロビタミンD類似体の光異性化により製造することができる。

本発明による局所的組成物でタキステロール、ルミステロールおよびそれらの類似体または誘導体の有効量を投与することにより、低日光エネルギーの領域に住む個体に皮膚を経てビタミンDを産生、すなわち有害なビタミンD₃減少を防止する方法を提供することを初めて可能にした。それ故、本発明の組成物は、ビタミンD欠乏による骨軟化症およびビタミンDの不足から生じるカルシウム障害(ビタミンDの不足は低カルシウム血症を生じるカルシウムの腸吸収を欠乏させる)、カルシウム吸収のグルココルチコイド誘導減少、骨粗しょう症、カルシウム吸収の老人性減少、上皮小体機能低下症、牛乳熱病、ターキーウィークレッグ病等を処置または防止する方法で使用することができる。

特表平5-508655 (6)

本発明はまた、創傷を治癒および傷痕形成を抑制し、本発明のタキステロールまたはルミステロール類似体の有効量を投与することにより乾癬を含む皮膚の増殖性障害を処置する方法を提供する。外皮の創傷は切り傷、刺し傷および角膜炎傷を含む型傷を含む。本発明はまた、本発明のタキステロールまたはルミステロール類似体の有効量を投与することにより足の糖尿病性潰瘍、臥位潰瘍（とこずれ）、尿生器器潰瘍および潰瘍性角膜炎のような潰瘍の処置を提供する。潰瘍性角膜炎は例えば、コンタクトレンズの長期運用により引き起こされる。

本発明のタキステロールまたはルミステロール類似体で処置される原生殖器潰瘍は例えば、単純ヘルペスウイルスおよび他のウイルス、真菌および細菌感染により引き起こされるものを含む。ハリソンズ・プリンシプルズ・オブ・インターナル・メディシン、イー・ブラウンパルド等（出版）、マックグロウ・ヒル・ブック・コーポレーション、ニューヨーク、ニューヨーク（1987年）、第514-516頁参照。

タキステロールおよびルミステロール類似体は、1-ヒドロキシタキステロール₁、1-ヒドロキシタキステロール₂、1-ヒドロキシルミステロール₁、1-ヒドロキシルミステロール₂、1, 2, 4-ジヒドロキシタキステロール₁、1, 2, 4-ジヒドロキシタキステロール₂、1, 2, 4-ジヒドロキシルミステロール₁、1, 2, 4-ジヒドロキシルミステロール₂、1, 2, 5-ジヒドロキシタキステロール₁、1, 2, 5-ジヒドロキシタキステロール₂、1, 2, 5-ジヒドロキシルミステロール₁、1, 2, 5-ジヒドロキシルミステロール₂、2, 4, 2, 5-ジヒドロキシタキステロール₁、2, 4, 2, 5-ジヒドロキシタキステロール₂、2, 4, 2, 5-ジヒドロキシルミステロール₁、2, 4, 2, 5-ジヒドロキシルミステロール₂、2, 5, 2, 6-ジヒドロキシタキステロール₁、2, 5, 2, 6-ジヒドロキシタキステロール₂、2, 5, 2, 6-ジヒドロキシルミステロール₁、1, 2, 4, 2, 5-トリヒドロキシタキステロール₁、1, 2, 4, 2, 5-トリヒドロキシルミステロール₁、1, 2, 4, 2, 5-トリヒドロキシルミステロール₂、2-*B*

あり、しかしながら本発明はそのように限定されるものでない。本発明の組成物の処置で利益を得る任意の動物は、本発明の趣旨および範囲内にある。

本発明による局所的組成物のタキステロールおよびルミステロール類似体を使用することにより、低日光エネルギーの領域に住む個体に皮膚を経てビタミンDを産生する方法を提供することを初めて可能にした。それ故、本発明の組成物は臥位性および糖尿病性足潰瘍の処置、潰瘍性角膜炎、乾癬の処置、創傷の治癒、傷痕形成の抑制、ビタミンD代謝の後天的または遺伝的障害のための骨形成異常の処置または防止、カルシウム吸収のグルココルチコイド誘導減少、骨粗しょう症、カルシウム吸収の老人性減少、上皮小体低下症、牛乳熱病、ターキーウィークレック病の処置する方法で使用する事ができる。

(3-ヒドロキシプロポキシ) - 1 アルファ, 25-ジヒドロキシタキステロール₂, 2-β-(3-ヒドロキシプロポキシ) - 1 アルファ, 25-ジヒドロキシタキステロール₂, 2-β-(3-ヒドロキシプロポキシ) - 1 アルファ, 25-ジヒドロキシタキステロール₂, 2-β-(3-ヒドロキシプロポキシ) - 1 アルファ, 25-ジヒドロキシルミステロール₂, 2-β-(3-ヒドロキシプロポキシ) - 1 アルファ, 25-ジヒドロキシルミステロール₂, および 1, 25-ジヒドロキシタキステロール₁, 1, 25-ジヒドロキシタキステロール₂, 1, 25-ジヒドロキシルミステロール₁, 1, 25-ジヒドロキシルミステロール₂, 1-ヒドロキシタキステロール₁, 1-ヒドロキシタキステロール₂, 1-ヒドロキシルミステロール₁ および 1-ヒドロキシルミステロール₂ の側鎖フルオロ誘導体を含む。また、20-オキサー-1α(OH) タキステロール₁, 20-オキサー-1α(OH) タキステロール₂, 20-オキサー-1α(OH) ルミステロール₁, 20-オキサー-1α(OH) ルミステロール₂, 20-オキサー-1α, 25(OH) タキステロール₁, 20-オキサー-1α, 25(OH) タキステロール₂, 20-オキサー-1α, 25(OH) ルミステロール₁, 20-オキサー-1α, 25(OH) ルミステロール₂, 22-オキサー-1α(OH) タキステロール₁, 22-オキサー-1α(OH) タキステロール₂, 22-オキサー-1α(OH) ルミステロール₁, 22-オキサー-1α(OH) ルミステロール₂, 22-オキサー-1α(OH) ルミステロール₂, 22-オキサー-1α, 25(OH) タキステロール₁, 22-オキサー-1α, 25(OH) タキステロール₂, 22-オキサー-1α, 25(OH) ルミステロール₁ および 22-オキサー-1α, 25(OH) ルミステロール₂ を含む 20-および 22-オキサタキステロールおよびルミステロール誘導体を含む。また、1, 24-ジヒドロキシ-25, 26-デヒドロタキステロール₁, 1, 24-ジヒドロキシ-25, 26-デヒドロルミステロール₁ および 1, 24-ジヒドロキシ-25, 26-デヒドロルミステロール₂ を含む 25, 26 シクロプロピル化合物も本発明の範囲内に含まれる。

本発明の組成物で処置することができる個体のうちで第一にくるものはヒトで

本発明の化合物は、局所的または静脈内投与のための任意の薬理学的剤型に入れて投与し得る。投与される1回分の投与量は、年齢、健康状態および受容者の重量、希望する効き目の性質によって異なる。

本発明の局所用組成物は、少なくとも0.1マイクログラム、好ましくは少なくとも約10マイクログラムから約100mgのビタミンD前駆体/組体が皮膚へ投与されるように適用される。より好ましい範囲は、タキステロール、ルミステロールまたはその類似体または誘導体の約1マイクログラムから約1ミリグラム/組体の間である。

静脈内投薬のため製剤化した本発明の組成物は、少なくとも生化学的に許容される溶液のmlにつきビタミンD前駆体または類似体前駆体の少なくとも約0.1マイクログラム、好ましくは約1.0マイクログラムから約100mgを含む得る。最も好ましい範囲は、溶液のmlにつきタキステロール、ルミステロールまたはその類似体または誘導体約1.0マイクログラムから約100マイクログラムである。

化合物は水、グリセリン、アルコール、プロピレングリコール、脂肪アルコール、トリグリセリド、脂肪酸エステルまたは鉱油のような担体を含有するゲル、軟膏またはクリームを含む薬理学的に不活性の局所的な担体に入れて使用される。他には、液体ベトローラム、パルミチン酸イソプロピル、ポリエチレングリコールエタノール 95%、水中ポリオキシエチレンモノラウレート 5%、水中ラウリル硫酸ナトリウム 5% などの担体も可能である。酸化防止剤、遮光剤、粘性安定剤などの担体も必要であれば加えられる。

あるいはまた、化合物は有害な高エネルギーUV放射線(315nmより低い)を選択的にさえぎるが中間および低エネルギーUV放射線(315nmより高い)(これはルネスタロール、タキステロールまたはその類似体や誘導体をプレビタミンDまたはその類似体や誘導体に光異性化するために十分なエネルギーである)を適すサンスクリーニング剤の一部として使用され得る。

特表平5-508655(7)

する広い範囲のサンスクリーンに加えられる。そのようなサンスクリーンローションは、当技術において通常の技術者によく知られているすべてのものを含み得るが、p-アミノ安息香酸エチル（ベンゾカイン）、p-アミノ安息香酸（PABA）、メトキシケイ皮酸オクチル（PARASOL[®] MCX）、ブチルメトキシベンゾイルメタン（PARASOL[®] 1789）、サリチル酸フェニル（サルコール）、p-メトキシケイ皮酸2-エトキシエチル、p-アミノ安息香酸グリセリルエステル、2,4-ジベンゾイルレゾルシノール、オクチルジメチルPABA、オキシベンゾン、ベンゾフェノン類、アントラニル酸メチル、シノキサート、アミルジメチルPABA、サリチル酸ホモメンチル、ジガロイルトリオレート、エチル-p-グリコシリミド安息香酸および赤色動物用ワセリンが含まれる。他の例について、アルグラ等、インターナショナル・ジャーナル・オブ・デルマトロジー 17巻：628-634頁（1978年）、サイレ、R. M. 等、フォトケミストリー・アンド・フォトバイオロジー 29巻：559-566頁（1979年）参照。

非経口の投薬用製剤は、無菌のまたは水のまたは非水の溶液、懸濁液、および乳剤を含む。非水の溶液の例には、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリブ油のような植物油およびオレイン酸エチルのような注射用有機エステルである。水性の剤形は、塩類液および緩衝された媒質を含む水、アルコールの／水の溶液、乳剤または懸濁液である。非経口の媒質は、塩化ナトリウム溶液、リンゲルデキストロース、デキストロースおよび塩化ナトリウム、乳酸リンゲルまたは揮発性油を含む。静脈内の媒質は、例えばリンゲルデキストロースなどに基づく流動性の栄養素補充、電解質補充を含む。防腐剤および例えば抗菌物質、酸化防止剤、キレート化剤、不活性ガスなどのような他の添加物も、存在し得る。一般的には、レミントンズ・ファーマシューティカル・サイエンス、16版、マック E d s.、1980年を参照。

非経口の投薬用に製剤されるタキステロールおよび／またはルミステロールおよびその類似体または誘導体を含む組成物は、皮膚において媒体および低エ

ネルギーUV放射線の存在下に固体にビタミンD類似体または誘導体の生産を可能とするためにビタミンD類似体前駆体を供給するために利用し得る。

本発明はさらに、固体に投薬する直前に要求される活性ビタミンD化合物を含む溶液の製造を可能とするためUV放射線にさらされ得るタキステロールおよびルミステロールおよびその類似体および誘導体を含む溶液に関係する。この方法は、溶液中で起るビタミンDおよびその類似体の分解を避ける。本発明の化合物を含む得る溶液は、上記の非経口の溶液を含む得る。もちろんルミステロールおよびタキステロール類似体を含む溶液は、タキステロールおよびルミステロール類似体から対応するビタミンD類似体への早まった変換を避けるために不透明な容器に保存されなければならない。

以上、一般的に本発明を説明したが、本発明は以下に示す実施例の参照によりさらによく理解される。実施例は説明の目的でここに提供されただけであり、特にことわらない限り限定しようとするものではない。

実施例1

結晶性プロビタミンD₃を10マイクログラム／mlの濃度でメタノールに溶解した。この溶液の10mlを石英試験管に入れた。メタノール中プロビタミンD₃を含む試験管1つを、ボストンで、1989年11月午前9時から10時の間（図2B）、直射日光にさらし、他方同様の試料を同様の時間（図2A）、暗所に保存した。露光の終わりに、小分量をそれぞれの試験管から取り出し、マクラフリン等、サイエンス216巻：1001-1003頁（1982年）に従って、高速液体クロマトグラフィーで分離した。同様の研究は既報の通り（ホリック等、バイオケミストリー18巻：1003-1008頁（1979年））準備されたルミステロール（図4）およびタキステロール（図3）で実施した。図2-4において全てのクロマトグラムの分析は、タキステロールおよびルミステロールが11月の午前9から10時の間の日光にさらされたときプレビタミンD₃（図3B、4B）に光異性化することを明らかにする。対照的に同じ直射日光にさらされたプロビタミンD₃は、プレビタミンD₃（図

2B）に変わらなかった。暗所と同じ時間保管された全ての試料は、プレビタミンD₃（図2A、3A、4A）に変わらなかった。

本発明のタキステロールおよびルミステロール類似体は、同じ低い強さとエネルギーのUV光で照射したとき、対応する類似体を与えるということが期待される。

以上、一般的に本発明を説明したが、本発明は発明の精神や範囲またはその具体的態様に影響を与えることなく種々の具体的態様および変形において実施され得るということが、当業者に明らかである。

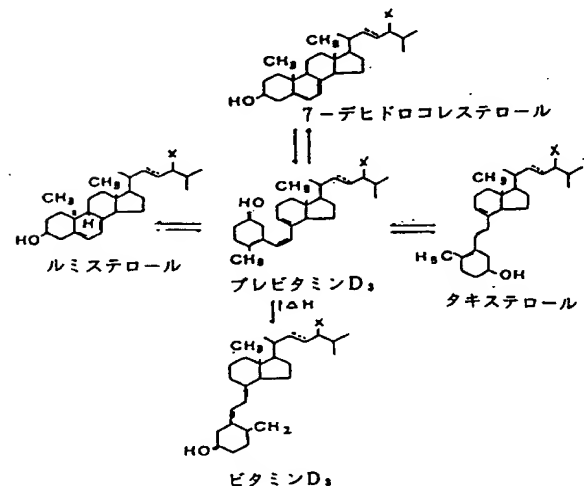


FIG 1

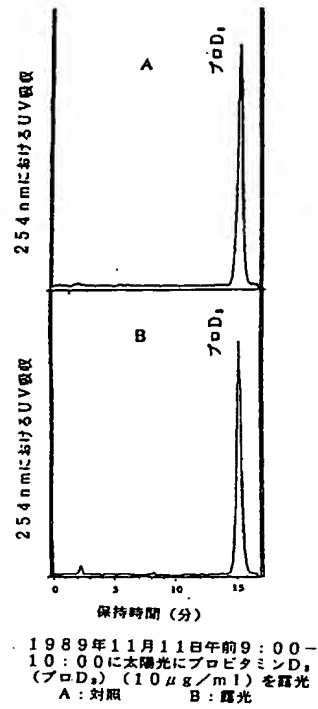


FIG 2

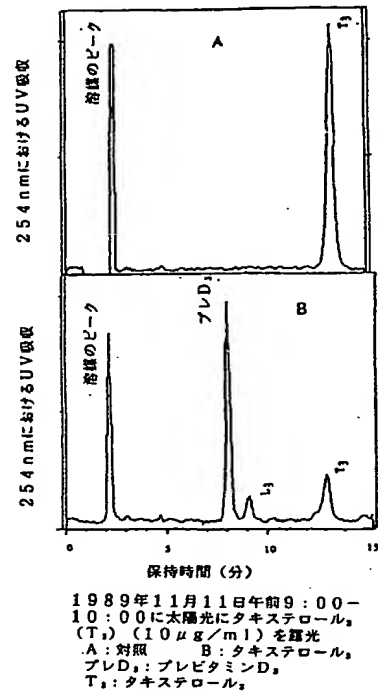


FIG 3

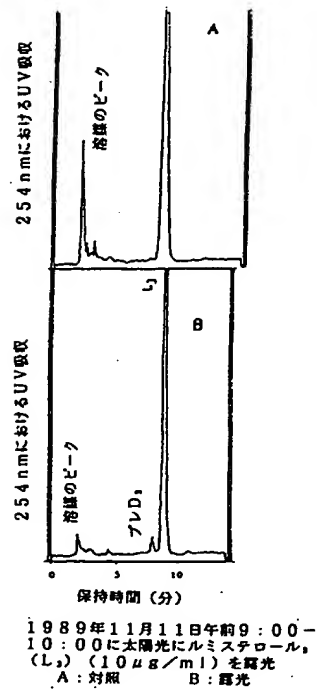


FIG 4

要 約 書

活性型ビタミンD組成物を個体に供給する方法が明らかにされる。個体は皮膚を通してビタミンDおよびその類似体や誘導体を生産するため日光にさらされる。ルミステロールおよび/またはタキステロールおよびその類似体や誘導体を含む医薬組成物も明らかにされる。

国際調査報告

1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER	
IPC(5): A61K 3/42, 44, 31759, 70, 713 US CL: 424/59, 60 314, 25, 54, 167, 171	
2. FIELD OF SEARCH	
3. DATE OF SEARCH	
4. NAME OF SEARCHER	
5. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
6. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
7. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
8. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
9. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
10. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
11. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
12. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
13. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
14. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
15. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
16. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
17. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
18. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
19. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
20. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
21. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
22. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
23. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
24. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
25. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
26. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
27. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
28. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
29. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
30. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
31. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
32. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
33. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
34. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
35. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
36. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
37. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
38. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
39. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
40. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
41. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
42. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
43. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
44. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
45. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
46. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
47. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
48. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
49. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
50. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
51. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
52. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
53. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
54. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
55. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
56. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
57. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
58. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
59. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
60. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
61. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
62. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
63. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
64. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
65. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
66. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
67. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
68. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
69. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
70. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
71. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
72. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
73. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
74. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
75. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
76. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
77. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
78. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
79. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
80. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
81. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
82. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
83. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
84. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
85. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
86. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
87. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
88. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
89. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
90. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
91. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
92. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
93. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
94. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
95. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
96. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
97. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
98. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
99. NAME OF SEARCHER'S FIRM	
100. NAME OF SEARCHER'S FIRM	

第1頁の続き

①Int. Cl. 5

A 61 K 31/585

識別記号

A B L

A D U

A F C

A D D

庁内整理番号

9360-4 C

9360-4 C

9360-4 C

9360-4 C

31/59

優先権主張

②1990年6月21日③米国(US)④541,813

②1990年10月4日③米国(US)④593,934

①発明者 ル、ジレン

アメリカ合衆国02118 マサチューセッツ、ボストン、ハリソン・アベニュー 871番

①発明者 チアン、シアオ・クオン

アメリカ合衆国02215 マサチューセッツ、ボストン、アパートメント 7エイ、パーク・ドライブ 519番